Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "The impact of endometrial preparation on pregnancy loss in vitrified-warmed euploid blastocyst transfer cycles: a randomized controlled trial**"**

(Impacto de la preparación endometrial sobre la pérdida gestacional en ciclos de transferencia de blastocistos euploides vitrificados-desvitrificados: ensayo clínico aleatorizado)

Nombre revisor: Carlos Valdera. Fundación Jiménez Díaz

1. **ARTÍCULO ORIGINAL:** Roelens C, Santos-Ribeiro S, Mackens S, et al. *The impact of endometrial preparation on pregnancy loss in vitrified-warmed euploid blastocyst transfer cycles: a randomized controlled trial.* Human Reproduction. 2026;41(6):910–917.

2. **RESUMEN DEL ARTÍCULO:**

2.1 Introducción:

El aumento del uso de transferencias de embriones congelados ha generado debate sobre cuál es el método óptimo de preparación endometrial. Aunque estudios previos no han mostrado de forma consistente diferencias en los resultados reproductivos entre ciclos naturales y artificiales, algunos trabajos recientes han asociado los ciclos artificiales con una mayor tasa de pérdida gestacional precoz y con complicaciones obstétricas, especialmente trastornos hipertensivos.

Dado que una proporción importante de las pérdidas gestacionales precoces se debe a anomalías cromosómicas embrionarias, los autores plantean que el estudio exclusivo de transferencias de embriones euploides permite evaluar de forma más específica la posible influencia de la preparación endometrial. El objetivo fue comparar la tasa de pérdida gestacional precoz entre ciclos naturales verdaderos y ciclos artificiales en transferencias de blastocistos euploides.

2.2 Metodología:

Ensayo clínico aleatorizado, unicéntrico, realizado entre mayo de 2019 y mayo de 2024. Se incluyeron mujeres de 18–42 años, con ciclos menstruales regulares y BMI <35 kg/m², sometidas a transferencia de un único blastocisto euploide tras PGT-A, solo o asociado a PGT-M o PGT-SR. Se incluyó únicamente la primera transferencia embrionaria de cada paciente.

Las participantes fueron aleatorizadas 1:1 a:

- **Ciclo natural verdadero (NC-FET):** seguimiento ecográfico y hormonal de la ovulación espontánea, sin trigger de hCG ni soporte de fase lútea. La transferencia se realizó 6 días después de identificar el pico de LH.
- **Ciclo artificial (AC-FET):** estradiol valerato 6 mg/día para preparación endometrial y, una vez alcanzado un endometrio adecuado, progesterona micronizada vaginal 400 mg cada 12 horas. La transferencia se realizó el sexto día de administración de progesterona. En caso de embarazo, estrógenos y progesterona se mantuvieron hasta las 8 semanas de gestación.

El **objetivo primario** fue la pérdida gestacional precoz (EPL) antes de las 8 semanas, incluyendo las pérdidas bioquímicas. Como objetivos secundarios se evaluaron la tasa de hCG positiva, gestación clínica, nacido vivo y resultados obstétricos y neonatales.

El tamaño muestral previsto era de 522 pacientes (261 por grupo), pero el ensayo fue interrumpido prematuramente tras la inclusión de 354 pacientes debido a la aparición de evidencia externa sobre posibles riesgos obstétricos asociados a los ciclos artificiales. Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo.

2.3 Resultados:

Se aleatorizaron **354 pacientes**, 178 a NC-FET y 176 a AC-FET. Las características basales fueron comparables entre ambos grupos.

En el análisis por intención de tratar:

- La tasa de **hCG positiva** fue del 75,3% en NC-FET frente al 65,9% en AC-FET (P=0,053).
- La **pérdida gestacional precoz por ciclo iniciado** fue significativamente menor en NC-FET: **6,7% vs 14,2%** (P=0,022).
- La **pérdida gestacional precoz por hCG positiva** fue del **9,0% vs 21,6%**, respectivamente (P=0,005).

- La **tasa de gestación clínica** fue significativamente superior en NC-FET: **72,5% vs 52,3%** (P<0,001).
- La **tasa de nacido vivo** fue también superior en NC-FET: **67,4% vs 47,2%** (P<0,001).

El análisis por protocolo mostró resultados similares.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en edad gestacional al parto, vía del parto, peso neonatal ni trastornos hipertensivos del embarazo, aunque el estudio no tenía potencia suficiente para evaluar estos desenlaces obstétricos.

2.4 Conclusiones:

Los autores concluyen que, en transferencias de blastocistos euploides, la preparación endometrial mediante ciclo artificial se asocia con una **mayor tasa de pérdida gestacional precoz** y con menores tasas de gestación clínica y nacido vivo en comparación con el ciclo natural verdadero.

Consideran que estos resultados refuerzan las preocupaciones existentes respecto al uso de ciclos artificiales y proponen que deberían utilizarse preferentemente en pacientes en las que no sea posible realizar un ciclo natural, como aquellas con insuficiencia ovárica o resistentes a la inducción de la ovulación.

3. COMENTARIO:

El principal valor del estudio es su diseño aleatorizado, la inclusión de una única transferencia por paciente y el uso exclusivo de blastocistos euploides, lo que reduce importantes factores de confusión. Sin embargo, el ensayo fue interrumpido antes de alcanzar el tamaño muestral inicialmente previsto. La principal limitación es la ausencia de determinación de progesterona alrededor de la transferencia, especialmente relevante en el grupo AC-FET, que dependía completamente de progesterona exógena. Esto impide descartar que una exposición insuficiente a progesterona haya contribuido al aumento observado de pérdidas gestacionales.

Este sigue siendo un tema de gran relevancia por su impacto en las políticas de preparación endometrial para criotransferencia en las unidades de reproducción asistida. En mi opinión, y teniendo en cuenta las limitaciones de la evidencia disponible, todavía no existen datos suficientes para recomendar de forma predominante un único

tipo de preparación endometrial. No obstante, sí deben considerarse los factores de riesgo maternos, especialmente aquellos relacionados con preeclampsia y otros trastornos hipertensivos, lo que puede favorecer la elección de un ciclo natural o natural modificado en pacientes seleccionadas.